

# Farmacochemie

Citation for published version (APA):

Ottenheijm, H. C. J. (2001). *Farmacochemie: Land zonder grens*. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.20011123ho>

**Document status and date:**

Published: 23/11/2001

**DOI:**

[10.26481/spe.20011123ho](https://doi.org/10.26481/spe.20011123ho)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Universiteitsbibliotheek

De uitleentermijn verstrijkt op:

- 5 FEB. 2002

## Colof

*Design*

Imagir

NV Org



Universiteit Maastricht

Gelieve deze publicatie tijdig te retourneren of (telefonisch) verlenging van de uitleentermijn aan te vragen.

*Printin*

Inprint Benelux,  
Oss.

ISBN 90-6878-0271

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UM



05614258

MG  
VAC  
170

# Farmacochemie

## Land zonder grens

Rede

uitgesproken op vrijdag 23 november 2001 te Maastricht bij zijn  
benoeming tot hoogleraar in de farmacochemie bij de faculteit  
Biomedische Technologie van de Technische Universiteit  
Eindhoven en de Universiteit Maastricht

door

Prof. Dr. H.C.J. Ottenheijm

## Inhoud

	<b>Inleiding</b>	<b>3</b>
<b>I</b>	<b>Is het maken van een geneesmiddel wel zo moeilijk?</b>	<b>4</b>
	Moeilijkheid 1: het doelwit	5
	Moeilijkheid 2: leads	6
<b>II</b>	<b>Het vinden van nieuwe leads</b>	<b>7</b>
	Als leads al beschikbaar zijn: estradiol	7
	Als er geen lead voorhanden is	9
	1. Structure-based design	9
	2. Screenen	10
	3. Combinatoriële chemie	11
	4. Screenen en combinatoriële chemie; een voorbeeld	12
<b>III</b>	<b>Terug naar af?</b>	<b>13</b>
<b>IV</b>	<b>Een sprong voorwaarts. Wetenschap zonder grens</b>	<b>15</b>
	De korte termijn	
	1. De diversiteitsruimte	15
	2. Cheminformatics / beslisbomen	16
	3. Thermodynamica en molecuulinteracties	18
	4. De synthese	18
	5. Farmacokinetiek, metabolisme, biobeschikbaarheid	19
	6. Een nieuw zintuig? Het vomero-nasaal orgaan	19
	De lange termijn: dromen en nieuwe horizons	
	1. De biologie	20
	2. De structuurtaal	21
<b>V</b>	<b>Onderzoeksplannen</b>	<b>23</b>
<b>VI</b>	<b>Industrie versus universiteit</b>	<b>24</b>
<b>VII</b>	<b>Tenslotte</b>	<b>25</b>

## Inleiding

Mijnheer de rector magnificus,

Geachte aanwezigen,

Universiteit  
231507562

De muziek die u zojuist hoorde is gecomponeerd door de Spanjaard Tarrega; de compositie met de titel "Recuerdos de la Alhambra" is een ode aan het beroemde Alhambra in de stad Granada. Ik vind de muziek ontroerend mooi. Zo ook het



gebouw. Ontroerend mooi omdat het een harmonisch geheel vormt. Het ligt strategisch op een heuvel met op de achtergrond de Sierra Nevada. De Moorse bouwstijl is van een grote verfijning en met gevoel voor maatvoering. Er heerst een geparfumeerde atmosfeer: weelderige fontein en vijvers met ingenieuze watertoevoer en verleidelijk geurende bloemen met exotische kleuren, het zingen van de vogels. Het is een omgeving met een zeldzame atmosfeer, opgetrokken in de middeleeuwen

(889 - ca. 1500). Dit laatste feit prikkelt de fantasie; sprookjesachtige schoonheid 50 generaties geleden. Een gebouw dat je verlaat met een licht gevoel van melancholie.

Vanwaar deze inleiding? Omdat er een parallel is met de farmacochemie als creatieve wetenschap. De famacochemicus ontwerpt en maakt uit bouwstenen nieuwe stoffen en creëert daarbij de eigenschappen, zoals een architect en bouwheer een gebouw maken en een componist en musicus muziek. Het maken van een geneesmiddel, een middel dat geneest, is als het maken van een groot kunstwerk. Maar er is geen tweede Alhambra.

## I Is het maken van een geneesmiddel wel zo moeilijk?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden moeten we ons eerst de vraag stellen wat ziekte eigenlijk is. Onze aanname is, dat ziekte een stoffelijke basis heeft. Op moleculair niveau is ziekte over het algemeen niets anders dan het disfunctioneren van een of meerdere eiwitten, die kortweg aangeduid worden met doelwit-eiwitten of target-eiwitten. Dit disfunctioneren kan een verhoogde of verlaagde werking zijn, of juist een ongewenste aanwezigheid. Het target-eiwit heeft meestal de functie van receptor of enzym. Volgens deze benadering nemen we dus aan, dat er bij een aandoening als botontkalking iets mis is met het functioneren van de estrogenreceptor.



Het maken van een geneesmiddel is dan in principe eenvoudig; nadat je een bepaald eiwit als doelwit hebt gekozen, ga je op zoek naar kleine moleculen die de werking van het eiwit in de gewenste zin beïnvloeden. Een stof die dat kan, noemt men een "lead". Vervolgens wordt deze lead dusdanig veranderd qua structuur dat hij alleen het target-eiwit herkent en geen ander, en ook nog als pil gebruikt kan worden. We hebben immers liever pillen dan injecties. Bovendien moet het niet te snel en niet te langzaam door het lichaam worden afgebroken, anders moeten we vier keer per dag een pil innemen of krijgen we stapelwerking. De nieuwe stof wordt als potentieel geneesmiddel vervolgens in dieren getest op werkzaamheid en veiligheid en tenslotte bij proefpersonen.

Dit "eenvoudige" proces vergt echter 10-12 jaar en kost minimaal een tot twee miljard gulden per nieuw geneesmiddel. Driekwart van deze kosten zijn in feite verspilling omdat ze besteed worden aan stoffen die sneuvelen. Zo eenvoudig is het dus blijkbaar niet. Hiervoor zijn verschillende oorzaken aan te geven; ik wil me beperken tot de in mijn ogen twee belangrijkste.

## Moeilijkheid 1: het doelwit

Ten eerste de veronderstelling dat er een relatie bestaat tussen een bepaalde ziekte en het functioneren van een eiwit. Geschat wordt dat momenteel ongeveer 10% van de bekende ziekten behandeld kan worden met een geneesmiddel. Dit percentage is zo laag omdat van veel ziekten niet bekend is welk target-eiwit er bij betrokken is. Ook kunnen meerdere eiwitten in een complex samenspel betrokken zijn bij een ziekte. Tot dusverre zijn circa 500 eiwitten als doelwit voor een geneesmiddel bekend. Verwacht mag worden dat dit aantal snel zal groeien.

Momenteel wordt immers wereldwijd koortsachtig gewerkt aan de opheldering van de structuur van het humane genoom: drie miljard basenparen. Een mijlpaal werd bereikt in februari van dit jaar: de complete basenvolgorde van het menselijk genoom werd bekend gemaakt.



Doel hiervan is het ontrafelen van de set van instructies voor de aanmaak van alle eiwitten in het menselijk lichaam, inclusief de mogelijke target-eiwitten. Geschat wordt dat het totale aantal target-eiwitten voor geneesmiddelen ligt tussen de 5.000 en 10.000.

Met andere woorden: het aantal aangrijpingspunten voor toekomstig geneesmiddelenonderzoek is ruim 10 keer zo groot als het aantal van 500 dat tot dusverre is bestudeerd. Het humane genoomproject zal dan ook een enorme impuls geven aan het geneesmiddelen-

onderzoek en zal voor tientallen ziekten, waarvoor nu geen geneesmiddelen beschikbaar zijn, een geneesmiddel opleveren. De grote uitdaging blijft echter om het juiste target-eiwit te vinden bij een bepaalde ziekte. Ondanks alle fanfare moet hier nog veel werk verzet worden.

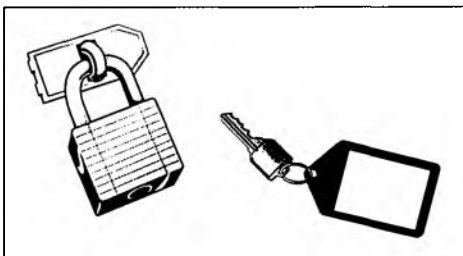
## Moeilijkheid 2: leads

Als het doelwit geïdentificeerd en geëvalueerd is, is het vinden van een lead-stof de volgende stap in het zoekproces naar nieuwe geneesmiddelen. Een lead is een molecuul dat de werking van het eiwit in gewenste zin beïnvloedt.

Hierbij wil ik even stilstaan. Ruim honderd jaar geleden al postuleerde Paul Ehrlich (1854-1915) het principe van de receptor, waarin zich een selectieve bindingsplaats bevindt voor het geneesmiddel. Het is een holte waar een ander molecuul, in dit geval onze lead-stof, kan binden.

Dit proces van binden leidt via allerlei vervolgstappen tot het gewenste effect in de cel. De metafoor die hierbij vaak gebruikt wordt is die van het slot-sleutel principe. Dit werd door Emil Fischer (1852-1919) al in 1894 voorgesteld, en stelt dus het target-eiwit als een slot voor en de lead of het geneesmiddel als een sleutel.

Dit zoeken naar de juiste sleutel is de kernopdracht van de farmacochemie, in het Engels ook wel medicinal chemistry genoemd. De farmacochemicus ontwerpt, synthetiseert en test stoffen om de functie van de doelwit-eiwitten te bestuderen, te begrijpen en op maat te beïnvloeden. Dit onderzoek leidt tot het ontdekken en optimaliseren van nieuwe stoffen met de gewenste activiteit, waaronder innovatieve en veilige geneesmiddelen.





## II Het vinden van nieuwe leads.

Dit proces van het vinden van een nieuwe lead was, en is nog steeds -samen met het vinden van het target-eiwit- de meest cruciale stap in het geneesmiddelen-onderzoek; het is een echte zwakke schakel. Duizenden stoffen moeten gemaakt en getest worden wil er één lead komen bovendien. Ik wil bij dit proces kort met u blijven stilstaan om na te gaan hoe de farmacochemicus qua concepten te werk gaat. Daarbij moeten we een onderscheid maken tussen benaderingen waarbij geen lead beschikbaar is en diegene waarbij wel een ander lead als startpunt beschikbaar is.

### Als leads al beschikbaar zijn: estradiol

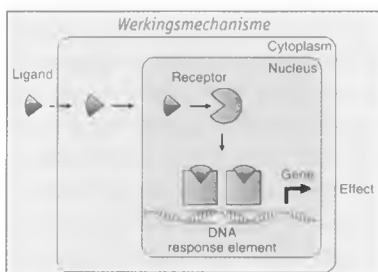
Deze laatste benadering is aan de orde in bijvoorbeeld het geval, waarin we te maken hebben met een target-eiwit waarvoor al een klein, lichaamseigen molecuul bekend is, zoals de menselijke geslachtshormonen. Zo is bekend dat er een relatie is tussen botontkalking en het functioneren van de estrogeen-receptor als doelwit. Het lichaamseigen ligand is onder andere het estradiol, een hormoon dat de vrouwelijke geslachtskenmerken tot ontwikkeling brengt. Bij vrouwen schommelt de concentratie in het serum tussen de 50 en 300 pg per mL, afhankelijk van de fase in de cyclus. Hoeveel is dit? Deze hoeveelheid staat gelijk met de hoeveelheid van 1 suikerklontje van 5 gram opgelost in 80 zwembaden van 25x6 m en 2 meter diep. U ziet, dit hormoon is echt zeer werkzaam. Ook mannen maken dit hormoon, echter in een veel lagere hoeveelheid (20 pg per mL). Dit hormoon werkt in op receptoren in onder andere de uterus, de vagina, de borst, de hypofyse en de botten. Een verwante stof is een onderdeel van "de pil".

Een typische farmacochemische probleemstelling is deze: is het mogelijk om een geneesmiddel te maken op basis van estradiol ter behandeling of voorkoming van osteoporose (botontkalking) onder voorwaarde dat er geen effecten gevonden worden op andere organen? Deze probleemstelling is actueel bij mijn werkgever, NV Organon.

Voor het vinden van een oplossing moet eerst gekeken worden naar wat we weten van de receptor voor het estradiol. Deze kennis is al omvangrijk en het beeld is erg complex. Een versimpelde weergave is deze.

Het hormoon dringt de cel binnen en treft de receptor, die echter nog afgeschermd is door andere grote eiwitmoleculen. Deze worden verdrongen en het

hormoon gaat als een sleutel het slot binnen. Nu blijken er echter twee zeer verwante estradiolreceptoren te zijn, de  $\alpha$ - en de  $\beta$ -vorm. Onder invloed van het hormoon wordt de receptor vervormd waardoor het geheel dimeriseert. Daarbij kunnen drie verschillende dimeren gevormd worden, nl.  $\alpha$ - $\alpha$ ,  $\alpha$ - $\beta$ , en  $\beta$ - $\beta$ , met elk een andere werking. Deze dimeren dringen vervolgens de celkern binnen, waar ze een binding aangaan met het DNA, de genetische code. Het DNA wordt hierdoor aangezet tot het maken van nieuwe eiwitmoleculen, die in ons geval de botaanmaak kunnen bevorderen of de botafbreuk juist remmen.



Dit is een verregaande simplificatie en ik wil u aan de hand van een paar voorbeelden een indruk geven van de complexiteit van het model dat we nu al hebben, wetende dat ook dit model de werkelijkheid bij verre nog niet benadert.

- De aard van de interactie die een hormoon met zijn receptor aangaat, kan die van een sleutel (agonist) of van stopverf (antagonist) zijn; er is dan sprake van verschillende hormonen.
- Maar één en hetzelfde hormoon kan met één en dezelfde receptor toch verschillende interacties aangaan. Dit hangt samen met de aanwezigheid van andere, zogenaamde accessoire eiwitten in de cel. Per cel of weefsel kunnen deze verschillen. Hierdoor komt het dat een hormoon in het ene weefsel als agonist (sleutel) en in het andere weefsel als antagonist (stopverf) werkt. Hiermee wordt ook verklaard dat een hormoon op het ene weefsel een gewenste, en op een andere weefsel een ongewenste werking kan hebben.

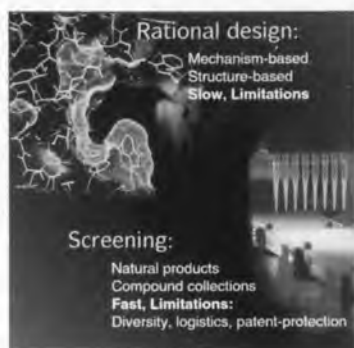
U ziet, de probleemstelling is niet eenvoudig; het target-eiwit gedraagt zich als een kameleon in een van kleur veranderende achtergrond. En in dit voorbeeld is nog sprake van een bekend target-eiwit en een bekend lead.

De farmacochemicus zal in zo'n geval op basis van strategieën, die ik dadelijk zal toelichten, de structuur van het lead-molecuul gaan veranderen. Hierbij wordt dus beoogd de gewenste eigenschappen te introduceren. De strategie is die van de moleculaire modificatie. Deze kan zeer succesvol zijn en heeft bij Organon onder andere Livial opgeleverd, een estrogeen-hormoon dat onder meer ingezet wordt in de behandeling van botontkalking. De meeste geneesmiddelen zijn het resultaat van het volgen van deze strategie.

### Als er geen lead voorhanden is.

Dit was dus een voorbeeld van een probleemstelling, waarbij een lead bekend is. Anders, en nog complexer wordt de uitdaging wanneer weliswaar het target-eiwit bekend is, maar er geen lead voorhanden is. De farmacochemicus gebruikt nu twee totaal verschillende strategieën voor het vinden van een lead, het zgn. structure-based design en het screenen.

Als er weinig of geen informatie beschikbaar is over de structuur van het target-eiwit zal hij gaan screenen; is deze informatie wel aanwezig dan zal hij deze gebruiken zoals een slotenmaker op basis van de vorm van het slot de bijbehorende sleutel zal maken; dit is de essentie van structure-based design.



#### 1. Structure-based design

In structure-based design wordt getracht om leads of potentiële geneesmiddelen te ontwerpen met behulp van computer-simulaties. Voorwaarde is dat informatie beschikbaar is over de ruimtelijke structuur van het target-eiwit en met name van de holte waarin de lead moet binden, al dan niet gevuld met een ligand. De informatie wordt verkregen uit b.v. röntgen-structuuranalyse en in mindere mate uit nuclear magnetic resonance spectroscopy. Deze benadering, die enorme wetenschappelijke inspanningen vergt, is circa 20 jaar geleden ontwikkeld en heeft successen opgeleverd, ook bij Organon.

Aanvankelijk waren de verwachtingen zeer hoog gespannen, ook bij mij; geneesmiddelen zouden op het scherm gemaakt gaan worden en er werd veel geïnvesteerd in computers, software en wetenschappers. De afgelopen twintig jaar hebben

geleerd dat de computer echter niet het ei van Columbus is; daartoe is het sleutel-slot principe voor de beschrijving van de werking van een geneesmiddel te simpel.

Deze technologie heeft ons echter toch veel opgeleverd; ze is bij uitstek in staat om empirisch verkregen resultaten begrijpelijk te maken. Het is een belangrijk stuk gereedschap geworden om begrijpelijk te maken hoe een lead past in een receptor en waar de structuur van deze lead gewijzigd zou moeten worden voor het verbeteren van zijn eigenschappen. Kort samengevat: voorspellen is er nog niet bij, verklaren wel.

Een tweede aspect is dat met behulp van computer graphics de farmacochemicus in staat is complexe eigenschappen van stoffen in beeld te brengen, daar waar potlood en papier te kort schieten. De chemie steunt exceptioneel sterk op de kracht van het visualiseren in drie dimensies. Complexe moleculen, die koppig de verbale en mathematische beschrijving weerstaan, kunnen zichtbaar gemaakt worden, hetgeen de creativiteit van de wetenschapper zeer stimuleert.

## **2. Screenen**

Als er behalve geen lead ook geen of onvoldoende informatie beschikbaar is over het target-eiwit, is zoals eerder al gezegd de farmacochemicus met name aangewezen op screenen. Met screenen wordt bedoeld het plaatsen van het target-eiwit - dat normaal in hele organen voorkomt- in een testomgeving (in vitro of cell-based testen), die dusdanig is dat op een geautomatiseerde wijze grote aantallen van stoffen op hun werking als activator of remmer van dit target-eiwit getest kunnen worden.

Deze wijze van aanpak is al oud; al in de tweede helft van de negentiende eeuw werden producten uit teerkool, uit de kleurstofindustrie en stoffen uit de natuur volgens dit principe en met dit oogmerk gescreend. Dit heeft uitstekende geneesmiddelen opgeleverd zoals aspirine (natuur) en de antibiotische sulfonamides (kleurstoffen). Voorwaarde voor succes met deze benadering is wel de beschikbaarheid van grote hoeveelheden stoffen; een blinde kip moet nu eenmaal vaker pikken!

Deze benadering heeft recent een enorme impuls gekregen door een aantal nieuwe technologieën, die voortkomen uit de moleculaire biologie, de robotisering en de combinatoriële chemie. Doorbraken in de moleculaire biologie en robotisering hebben het mogelijk gemaakt, dat niet meer zoals vroeger slechts vijf tot tien stoffen getest konden worden per week, maar honderdduizend. Deze zogenaamde high-throughput screening (HTS) legde een enorme uitdaging neer bij de farmacochemicus; met zijn productiviteit van 20-25 stoffen per jaar was de test-capaciteit vroe-

ger in de farmacologie al vlug volgepland. Dankzij de gigantische stijging in de test-capaciteit ontstond er behoefte aan grote aantallen stoffen om te testen, aantallen die met de traditionele sythese-methoden niet aangeleverd konden worden.

### 3. Combinatoriële chemie

Ook in de wetenschap geldt, dat als de nood het hoogst is, ook de redding nabij is. Het antwoord op deze uitdaging werd zo'n tien jaar geleden gegeven in de vorm van de combinatoriële chemie. Deze technologie is een ware doorbraak in de organische synthese. Tot dusverre was het gebruikelijk om stoffen één voor één te maken, te zuiveren en vervolgens te testen op hun eigenschap. In de nieuwe benadering worden grote aantallen stoffen tegelijkertijd gesynthetiseerd.



Kernelementen in deze benadering zijn robotisering/automatisering en het parallel synthetiseren en isoleren van stoffen, onder andere door het werken met chemie aan vaste dragers. Het belangrijkste is echter het besef dat de synthese dient voor het verkrijgen van een verzameling van stoffen die een cluster vormt van eigenschappen. Er wordt gestreefd om in zo'n cluster een bepaalde mate van diversiteit te verkrijgen, diversiteit in eigenschappen en niet zozeer in structuren. De primaire doelstelling van combinatoriële chemie ligt dan ook in het hart van de farmacochemie; het is niet de structuur, maar de eigenschap van de stof die het succes bepaalt.

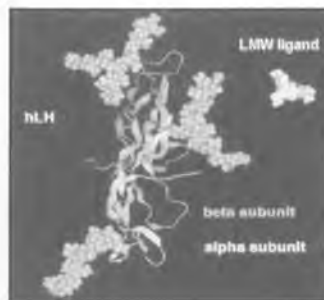
De invloed op het vakgebied moet niet onderschat worden. Zo heeft het uiterlijk van een laboratorium voor synthese in de afgelopen tien jaar een drastische wijziging ondergaan. Meer dan honderd jaar lang waren de gebruikte methoden en proef-opstellingen hetzelfde; in het huidige laboratorium zou Emil Fischer (1852-1919) zich als een kat in een vreemd pakhuis voelen. De productiviteit gemeten in aantal stoffen per medewerker is enorm toegenomen. Ik wil dit toelichten aan de hand van een recent resultaat behaald bij Organon, waarbij ook de rol van het screenings-proces aan de orde komt.

#### 4. Screenen en combinatoriële chemie

Gescreend werd op de LH-receptor. Dit target-eiwit speelt samen met de FSH-receptor een belangrijke rol bij de rijping van de eikel in de vrouw en bij de productie van steroïdale geslachtshormonen. De LH-receptor, voor deskundigen een GPCR, heeft als lichaamseigen sleutel het LH (luteïnizing hormoon): een eiwitmolecuul van 213 aminozuren dat dus te groot is om als startpunt te dienen in het proces van moleculaire modificatie.

Waarom werken we hieraan? Bij sommige vrouwen is de hoeveelheid geproduceerd LH onvoldoende voor de aanmaak van een eikel, hetgeen onvruchtbaarheid tot gevolg heeft. Dit is te behandelen met een agonist voor de LH-receptor.

In onze zoektocht naar LH-agonisten werden in de screeningsfase in totaal 250.000 stoffen getest in een LH-receptor assay, hetgeen 12 potentiële leads opleverde, verdeeld over 5 stofklassen, met een  $10^5$  affiniteit. Met behulp van moleculaire modificatie werden door 5 wetenschappers, waarvan 3 chemici, vervolgens 300 stoffen gemaakt en getest, hetgeen een stof opleverde met een  $EC_{50}=5 \cdot 10^{-8}$ . Dit gehele proces vergde een jaar.



Vervolgens werden in twee jaar tijd door 12 chemici nogmaals ca. 1000 stoffen gesynthetiseerd en vervolgens getest, hetgeen een potentieel geneesmiddel opleverde met een  $10^9$  affiniteit, selectief voor de LH-receptor, oraal biobeschikbaar en met een kinetiek vergelijkbaar met die van het lichaamseigen LH-molecuul. Dit project laat zien hoe screenen, moleculaire modificatie en combinatoriële chemie hand in hand kunnen gaan.

De strategie van combinatoriële chemie lijkt haaks te staan op die van de rationele, structuurgebaseerde benaderingen. Toch is dat niet zo. De twee technieken kunnen tot synergie leiden. Logica en serendipiteit zijn er in beide strategieën. Ze verschaffen ons inzichten en werktuigen die ons in staat stellen om de oudere strategieën effectiever in te zetten. Zo zullen inzichten met betrekking tot het mechanisme van de werking van een lead gebruikt worden ten faveure van het ontwerpen van combinatoriële stoffen-verzamelingen; de interpretatie van screeningsresultaten kan een startpunt zijn in het structure-based optimalisatie proces.

### III Terug naar af?

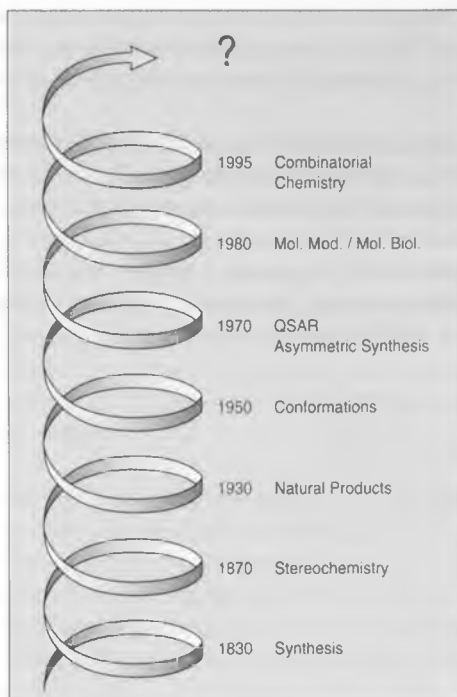
De vaak gehoorde verzuchting vooral onder universitaire collega's is, dat we met screenen en combinatoriële chemie bezig zijn; we zouden ons blind staren op de magie van de grote aantallen en op sneller werken. Het gebruik van deze technologieën wordt door hen beschouwd als een wetenschappelijke terugval. Ik wil in de rest van mijn betoog positie kiezen ten opzichte van deze verzuchting en daarbij mijn opvatting weergeven over de huidige en mogelijk toekomstige ontwikkelingen in de farmacochemie. Ik beschouw dit gedeelte dan ook als de kern van mijn betoog. De conclusie zal zijn dat van terugval geen sprake is; integendeel, het vakgebied

bereidt zich voor op een volgende sprong voorwaarts, waarbij de impulsen met name uit de belendende wetenschapsdisciplines zullen komen.

De stand van de huidige wetenschap is dusdanig dat we voor een groot deel zijn aangewezen op de kracht van de grote getallen als we de resultaten van het humane genoomproject willen vertalen in geneesmiddelen. Van honderden nieuwe target-eiwitten die bekend zullen worden, zullen geen lichaamseigen lead-moleculen bekend zijn.

Erger nog, veel onderzoek zal nodig zijn om de rol van het target in relatie tot een ziekte vast te stellen. Screening is een krachtige strategie die ons in dit geval ter beschikking staat in onze zoektocht naar leads voor geneesmiddelen.

Maar alleen maar leunen op de screenings-strategie is te riskant, omdat succes



verre van gegarandeerd is. Hiervoor zijn twee oorzaken aan te geven: ten eerste wordt voor meer dan de helft van het aantal target-eiwitten waarop honderdduizenden stoffen gescreend worden, geen leads gevonden. Voor deze target-eiwitten is in de beschikbare hooiberg van stoffen, de juiste naald gewoonweg niet aanwezig. Bij screenen is de trefkans dus verre van 100%.

Op de tweede plaats is van de leads die gevonden worden met behulp van screening minder dan de helft geschikt voor verder optimalisatie, om de simpele reden dat het verbeteren van eigenschappen van de lead door middel van moleculaire modificatie niet lukt. Opgeteld komt het er op neer dat van de 10 target-eiwitten die gescreend worden, er voor 6 tot 7 geen lead-molecuul gevonden kan worden. Een enorm probleem, dat schreeuwt om een oplossing. Hierover zo dadelijk meer (diversiteitsruimte).



## IV Een sprong voorwaarts. Wetenschap zonder grens.

Samengevat zijn de uitdagingen voor de farmacochemie deze:

- a) De kosten voor het vinden en ontwikkelen van een geneesmiddel zijn schrikbarend hoog, één tot twee miljard gulden, en bovendien duurt het lang (10-12 jaar).
- b) Voor 90% van de ziekten is nog geen geneesmiddel voorhanden. Dankzij het humane genoomproject zal het aantal target-eiwitten waarvoor geneesmiddelen gezocht moeten worden tien keer zo groot worden: van 500 naar ca. 5.000.
- c) De gevolgde strategieën bij het zoeken naar en optimaliseren van leads blijken niet het ei van Columbus te zijn; zowel screenen als rational drug design hebben hun grote beperkingen.
- d) Een paar uitzonderdingen daargelaten, blijkt het nog steeds niet mogelijk om op moleculair niveau volledig te begrijpen hoe een geneesmiddel de werking van een target-eiwit beïnvloedt.

Hoe zal in het komende decennium het vakgebied reageren op deze uitdagingen? Het moge duidelijk zijn dat een grote sprong voorwaarts nodig is. Maar een sprong in welke richting? Ik moet me noodgedwongen beperken tot het schetsen van ontwikkelingen die gebaseerd zijn op extrapolatie van huidige inspanningen; dit betreft de verwachtingen voor de korte termijn. Maar ik kan toch niet nalaten om ook de lange termijn horizon te beschrijven, waarachter wellicht een nieuw Alhambra in het verschiet ligt.

### De korte termijn

#### 1. De diversiteitsruimte

De lage trefkans bij het screenen is moeilijk te verteren. Wat speelt hier? Bij het screenen wordt de chemische diversiteitsruimte afgetast. Daarmee bedoel ik het volgende. Laten we eens aannemen dat de eigenschappen van een stof aangegeven kunnen worden met drie parameters, b.v. met zijn gewicht, water-oplosbaarheid en dipoolmoment. Elke stof is dan een punt in een drie-dimensionale ruimte, een strohalm in een hooimijt. Bij het zoeken naar een lead, de spreekwoordelijke



naald, wordt bij screenen de hooimijt centimeter voor centimeter afgetast. Als de hooimijt maar groot genoeg is, zal er wel een naald inzitten.

Nu is dit een simplificatie, want het beschrijven van de eigenschap van een stof vergt minimaal zes parameters, zodat er sprake is van een zes-dimensionale ruimte. Dit is moeilijk voor te stellen, maar wiskundig wel hanteerbaar. De aldus verkregen ruimte is gigantisch groot en omvat circa  $10^{40}$  organisch chemische stoffen met een mol.gewicht kleiner dan 500. Om al deze stoffen te maken is er onvoldoende koolstof aanwezig in het gehele universum! We kunnen dus geen volledige verzameling van stoffen maken met een molgewicht kleiner dan 500.

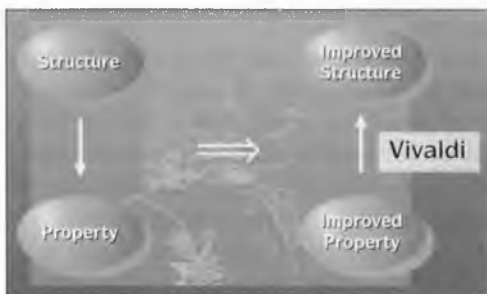
Gelukkig is het probleem niet zo groot als hier geschilderd. We kunnen aannemen dat een groot gedeelte van de diversiteitsruimte irrelevant is voor biologisch actieve stoffen. Deze aanname is o.a. gebaseerd op de volgende overweging. Ca. 50 % van alle bekende geneesmiddelen (ca. 5000, RxList) kunnen geclusterd worden rondom slechts 32 verschillende punten in de diversiteitsruimte; deze punten stellen elk een moleculair skelet voor. De indruk groeit dat per klasse van target-eiwitten (de GPCR, nucleaire receptoren etc.) er slechts een beperkt aantal moleculaire skeletten in aanmerking komt voor een lead.

Met andere woorden, bepaalde klassen van target-eiwitten hebben een voorkeur voor een lead uit een bepaalde klasse van moleculaire skeletten. De komende jaren zal de volgende vraagstelling bestudeerd worden: kunnen we op basis van de structuur van een target-eiwit een classificatie maken van de structuurskeletten die als startpunt kunnen dienen in de zoektocht naar leads? Als dit lukt, dan is de diversiteitsruimte verdeeld in een groot aantal sectoren, waarbij voor het zoeken naar een lead slechts een veel kleiner aantal sectoren afgetast hoeft te worden. U ziet hier een hand in hand gaan van screenen en structure-based design.

## **2. Cheminformatics / beslisbomen**

De farmacochemicus moet telkens weer de volgende vraag onder ogen zien: welke stof moet ik maken als ik weet dat een lead nog niet optimaal is? Het komt er op neer dat de stoffen die gemaakt kunnen worden op basis van de structuur van de lead geprioritiseerd moeten worden.

Het is opmerkelijk dat voor deze kernvraag in de farmacochemie nog geen algemene methode beschikbaar is. Binnen Organon wordt hieraan gewerkt met technologieën uit de cheminformatica en met name de beslisboomkunde. Deze aan-

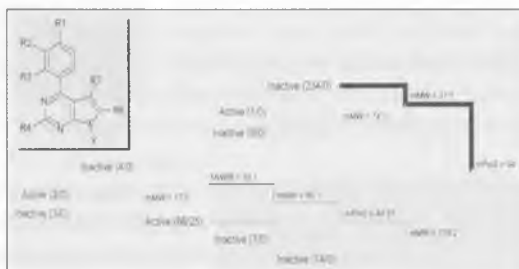


pak wordt de Vivaldi-benadering genoemd, naar een restaurant in Oss waar het idee voor het eerst op een servet werd vastgelegd. Deze benadering wil ik toelichten aan de hand van het LH-project.

Zoals ik al eerder aangaf werden er in 2 jaar door 12 chemici 1000 stoffen gemaakt. De hoge kwaliteit van het eindproduct en de snelheid waarmee dit gehaald werd waren onder meer het resultaat van de beslisboomkunde.

Een beslisboom (voetnoot 1) stelt de farmacochemicus in staat om bij het ontwerpen van nieuwe verbindingen optimaal gebruik te maken van de experimenteel reeds verkregen gegevens, de trainingsset. Daartoe wordt een multidimensionale relatie tussen de structuur van de reeds geteste stoffen (de initiële bibliotheek) en de gemeten eigenschappen gecondenseerd tot een twee-dimensionale relatie. Zo is in het LH project een beslisboom gegenereerd op basis van een initiële bibliotheek van 230 verbindingen. Ongeveer 50 van deze 230 verbindingen (22%) bleken een nanomolaire activiteit te hebben, die voor 98% correct geclusterd werden in actieve ( $pEC_{50} > 8$ ) clusters.

In de volgende stap worden alle mogelijk te synthetiseren verbindingen gedefinieerd, de zgn. virtuele bibliotheek. De verbindingen uit deze virtuele bibliotheek die door de beslisboom worden voorspeld als actief, kunnen dan met hoge prioriteit gesynthetiseerd worden. In het LH project bestond de virtuele bibliotheek uit 2900 verbindingen, waarvan er ca. 100 als actief voorspeld werden gesynthetiseerd. Het gaf voldoening dat 50% van deze verbindingen actief bleek te zijn, hetgeen aanzienlijk meer is dan de 22% uit de eerste trainingsset (voetnoot 2).



### 3. Thermodynamica en molecuulinteracties

Doorbraken kunnen spoedig verwacht worden met betrekking tot de vraag: op basis van welke interacties herkennen moleculen elkaar?

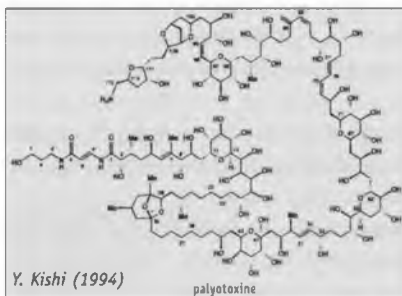
Lead-moleculen die een interactie aangaan met een target-eiwit kunnen we niet vergelijken met een boot, die gestuurd wordt naar een aanlegsteiger. We moeten ons een stuurloze boot voorstellen die dobbert in het water; welke eigenschappen moet ik deze meegeven wil hij snel en selectief toch belanden bij de aanlegsteiger? Het verdringen van water moleculen in dit proces is nog onvolledig begrepen, maar toch zeer belangrijk.

Met behulp van technieken zoals microcalorimetrie en bindingskinetiek-bepalingen zullen we het proces van het binnen loodsen van een lead in een target-eiwit beter gaan begrijpen.

### 4. De synthese

Aanvankelijk was de chemie de drijvende kracht in het geneesmiddelenonderzoek, een positie die voor een aanzienlijk deel is overgenomen door de farmacologie en de biologie. Maar toch is ook nu nog de synthese een belangrijke schakel in de keten van het geneesmiddelenonderzoek.

Het is de chemicus die zijn expertise en vakmanschap aanwendt om aan een stof de gewenste eigenschappen te geven. Daartoe kneedt, stapelt en koppelt hij atomen als ware het klei in de handen van een pottenbakker. Deze wetenschappelijke discipline is volwassen sinds de totaalsynthese van vitamine B-12 door Woodward en Eschenmoser en van palytoxine door Kishi.



Van de twee vraagstellingen: wat moet er gemaakt worden en hoe? is de eerste de belangrijkste. Dat neemt niet weg dat er nog winst te behalen is in de efficiëntie van de synthese in termen van opbrengst, snelheid, selectiviteit, schaalverkleining en milieubelasting. Als echter iets duidelijk is geworden door de intrede van de combinatoriële chemie dan is het wel dat we niet alles moeten maken wat gemaakt kan worden, maar dat we een slimme selectie moeten maken, gebaseerd op de eigenschappen die we zoeken.

### **5. Farmacokinetiek, metabolisme, biobeschikbaarheid**

Een aspect dat ik onderbelicht heb gelaten is het volgende. Zoals ik in de inleiding al zei moet een potentieel geneesmiddel niet alleen de werking van het target-eiwit kunnen beïnvloeden, maar moet het ook als pil ingenomen kunnen worden en moet het veilig zijn. In een vroeg stadium van lead-ontwikkeling worden deze eisen meegenomen. Recente ontwikkelingen laten zien dat deze eisen vaak ook te vertalen zijn in een aansturing van een target-eiwit. Dit target-eiwit is nu niet gerelateerd aan een ziekte, maar veeleer aan een ongewenste eigenschap zoals metabolisme, bijwerking of giftigheid. Echt moeilijk wordt het als er geschipperd moet worden tussen tegenstrijdige eisen, hetgeen meer regel dan uitzondering is; met andere woorden, datgene wat gewenst is ten behoeve van het zieke target-eiwit is ongewenst voor het metabolisme.

Een fraai voorbeeld dat illustreert dat een uitweg uit deze doolhof gevonden kan worden is het volgende. Wij zijn bij Organon onlangs erin geslaagd om het mannelijke hormoon testosteron om te bouwen in een als pil in te nemen geneesmiddel dat veilig is. Hierdoor ligt de anticonceptie-pil voor de man in het verschiet.

Dat veilige geneesmiddelen belangrijk zijn moge blijken uit het volgende: in 1994 vormden in de VS bijwerkingen van geneesmiddelen de vijfde doodsoorzaak; er stierven meer mensen aan het slikken van geneesmiddelen dan aan aids of ongelukken.

### **6. Een nieuw zintuig? Het vomero-nasaal orgaan**

Ik wil me nu even op de rand van mijn eigen vakgebied bewegen en u het relaas vertellen van de ontdekking van een nieuw orgaan bij de mens. Wel, wees klaar voor een schok!

Van zoogdieren zoals varkens en rendieren, is bekend dat feromonen een belangrijke rol spelen bij de communicatie tussen de geslachten.

Het orgaan dat als zintuig dient bij deze communicatie is het geurzintuig. Zo dacht men tenminste. Groot was de verrassing ca. 10 jaar geleden toen werd vastgesteld dat behalve het geurzintuig nog een ander "zintuig" stoffen kan detecteren, en zodoende het gedrag beïnvloeden. De meeste gewervelde soorten, inclusief de mens, blijken boven in



de neus een klein stukje epitheel van enkele vierkante millimeters groot te bezitten dat in staat is stoffen waar te nemen anders dan via de reuk. Dit weefsel wordt het vomeronasale orgaan (VNO) genoemd.

Dat het ook in de mens voorkomt is al bekend sinds de 18e eeuw; het is ontdekt door een Nederlandse chirurg in 1721 en werd naar hem het orgaantje van Jacobson genoemd. De rol was onbekend en ook weinig bestudeerd, omdat aangenomen werd dat het bij volwassenen verdwenen was en alleen bij de ontwikkeling een rol speelde.

Ondertussen zijn er aanwijzingen dat door middel van dit orgaan stoffen een effect hebben op ons gedrag en onze stemming zonder dat deze stoffen geroken worden. Bij gedrag moeten we denken aan o.a. de communicatie tussen de geslachten.

Organon werkt samen met een bedrijf in de VS, Pherin Corporation in Menlo Park, Californië om na te gaan of er stoffen zijn die via dit orgaan de stemming kunnen beïnvloeden ter behandeling van het pre-menstrueel syndroom. Klinische studies lopen.

Dit is meer dan wishful thinking. Pherin heeft aanwijzingen dat er een directe zenuwbaan loopt van het VNO naar de hypothalamus, het centrum in de hersenen dat basale functies en emoties controleert zoals sex, honger, angst, boosheid, lichaamstemperatuur en hartslag.

Zeer recent werd de receptor van het VNO geïdentificeerd; de rol van dit orgaan bij de mens is nog niet algemeen geaccepteerd. Maar de mogelijke voordelen van een geneesmiddel dat dit orgaan aanstuurt zijn overduidelijk: er is maar zeer weinig stof nodig, de werking is direct en zonder bijwerkingen.

## **De lange termijn: dromen en nieuwe horizons**

Ik verwacht dat echte doorbraken in de farmacochemie het resultaat zullen zijn van revolutionaire ontwikkelingen in aangrenzende wetenschapsgebieden. Hiervan wil ik er twee beschrijven.

### **1. De biologie**

Sinds het menselijke genoom is opgehelderd, is meer dan ooit de vraag actueel waar het heen moet met het onderzoek naar de levende materie. In de biologie

krijgt de moleculaire benadering steeds meer de overhand. Deze ontwikkeling richting chemie is onstuitbaar en gunstig.

De afgelopen eeuwen zijn de chemici en fysici erin geslaagd om verschijnselen te verklaren met wetmatigheden, zoals de thermodynamica, bindingstheorie, kwantummechanica, e.d. Al eerder was bekend hoe moleculen iets doen. De thermodynamische wetmatigheden hebben bijvoorbeeld een groot inzicht geleverd in de moleculaire interacties en hebben antwoord gegeven op de vraag: waarom doen moleculen dit?

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

**Thermodynamica**

Wellicht is het wachten op vergelijkbare doorbraken in het veel complexere wetenschapsgebied van de biologie. De moleculaire biologie richt zich op de vraag: "hoe verloopt iets", bijvoorbeeld "hoe komt een gen tot expressie?" Voor het functioneren van het gehele orgaan is echter de vraag ook belangrijk: "Waarom komt dit gen tot expressie?" Dit is onderzoek naar de wetmatigheden op een groter integratieniveau dan op het niveau van moleculen.

Ik verwacht hier verrassende nieuwe inzichten gebaseerd op nog te ontdekken wetmatigheden in de biologie. Voor de farmacochemicus is dit van belang, omdat hij werkt op het grensvlak van moleculaire structuren en biologische activiteit. En als er nieuwe wetmatigheden ontdekt zouden worden met betrekking tot het functioneren van een target-eiwit in relatie tot een geheel orgaan, dan kan hij daarmee rekening houden in een extra ontwerp-cyclus.

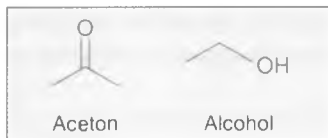
## ***2. De structuurtaal***

Een tweede wetenschapsgebied waarin doorbraken een grote invloed zouden kunnen hebben op de farmacochemie is de theoretische chemie. Deze verwachting hangt samen met het volgende.

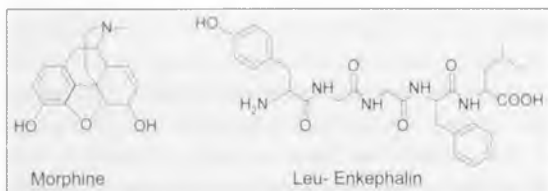
De centrale vraag in de farmacochemie is deze: wat is de relatie tussen de structuur van een stof en zijn biologische activiteit? Deze structuur-activiteit relatie speelt overigens in veel disciplines een rol, nl. overal waar gezocht wordt naar stoffen met nieuwe eigenschappen, b.v. bij katalysatoren, geurstoffen, landbouwchemicaliën, verven, kunststoffen etc. Laten we ons beperken tot de farmacochemie, wetende dat de vraagstelling breder is.

Voor leken lijkt de chemie moeilijk, omdat in deze wetenschapsdiscipline gebruik

wordt gemaakt van een geheimtaal, de structuurtaal. Nu is er iets bijzonders met de structuurtaal. Ze is bedacht - zo'n 150 jaar geleden- als een taal om iets weer te geven, nl. de eigenschappen. Dat is aardig gelukt voor kleine moleculen.



Een eerste-jaars chemie student kan aan de hand van de structuren van ethanol en aceton uitleggen waarom de eerste geschikt is voor consumptie en de twee-



de voor het verwijderen van nagellak. Maar voor de grotere moleculen gaat dat niet meer op. Een fraai voorbeeld is een vergelijking tussen

de structuren van morfine en enkefaline. Morfine komt uit de papaverplant en enkefaline is een lichaamseigen stof. Twee totaal verschillende structuren, met toch dezelfde eigenschap, tenminste op de  $\alpha$ -receptor, die een rol speelt bij de pijngewaarwording.

Het probleem is nog complexer. Er zijn talloze voorbeelden van stoffen die qua structuur zeer verwant zijn en dus op een bepaald target-eiwit een gelijke werking hebben, maar op een ander target-eiwit een totaal verschillende werking. Je zou dus kunnen zeggen dat de relatie tussen structuur en biologische activiteit mede bepaald wordt door de biologische setting. De manier waarop een stof beschreven wordt hangt tot dusverre af van wat we van deze stof willen weten, terwijl we eigenlijk uit de beschrijving van een stof ook alle andere eigenschappen zouden moeten kunnen afleiden.

Je zou dus ook kunnen zeggen dat de chemische structuurtaal aan het einde van haar Latijn is en dat er dringend behoefte is aan een nieuwe notatiewijze om de structuur van moleculen en hun eigenschappen in één beeld te vangen. Deze uitspraak gaat gepaard met een flinke dosis frustratie omdat ik geen idee heb hoe deze uitdaging tegemoet te treden: hoe in één beeld zoveel mogelijk eigenschappen van een stof te vangen.

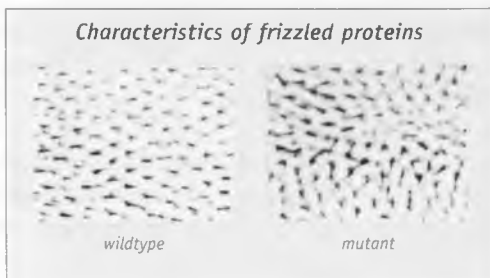
Ik verwacht dat de oplossingen liggen bij de theoretisch chemici of de wiskundigen; hun bijdrage is nodig bij het scheppen van dit Alhambra.



## V Onderzoeksplannen

Na deze toekomstbespiegelingen wil ik u mee terug nemen naar het hier en nu. Het onderzoek in de faculteit Biomedische Technologie. Graag wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om kort een onderwerp toe te lichten dat ik in het kader van mijn aanstelling zou willen onderzoeken.

Het betreft het vinden van laag-molculaire leads voor een bepaalde familie van target-eiwitten, de zogenaamde frizzled receptoren. In de groepen van professor Mat Daemen en professor Jos Smits heeft de CARIM-medewerker Matthijs Blankesteijn met behulp van gen-expressie onderzoek gevonden, dat de frizzled receptor na een hartinfarct verhoogd voorkomt. Deze receptor was al jaren bekend uit fruitvliegjes, waar hij zorgt voor het op één rij groeien van de vleugelhaartjes. In de mens heeft hij een andere werking: die van een fysiologisch regel- en herstelmecanisme. Er zijn aanwijzingen dat deze receptor er voor zorgt, dat na een infarct de wondgenezing in het hart gestructureerd verloopt. Het lichaamseigen ligand voor deze receptor is het zogenaamde Wnt-eiwit. Dit eiwit is zeer moeilijk te isoleren, onder andere omdat het blijft plakken aan collageen (matrix-materiaal).



Doel van ons onderzoek zal zijn om vast te stellen wat de werkwijze is van dit Wnt op de receptor en om kleine moleculen te vinden die deze werking nabootsen. Het oogmerk is te komen tot potentiële geneesmiddelen voor aandoeningen, zoals aneurysma en wondgenezing na een hartinfarct.

Bij dit onderzoek zal gebruik worden gemaakt van de deskundigheid aanwezig binnen CARIM en BMT, maar ook in Nijmegen en bij NV Organon.

Het is boeiend dit onderzoek te kunnen verrichten, werkend op het grensvlak van de universiteit en het bedrijfsleven.

## VI Industrie versus universiteit

Het is met lede ogen dat ik de recente discussie volg in de media en met name in het Chemisch Weekblad over de vermeende noodzaak van het aansturen van het universitaire onderzoek door het bedrijfsleven. Mijn mening aangaande dit onderwerp is als volgt.

Het doel van het verrichten van universitair onderzoek, ook dat in de farmacochemie, is om nieuwe kennis te verwerven en om nieuwe kaders op te stellen voor theorievorming. Onderzoek in een industriële setting daarentegen heeft tot doel om nieuwe eigenschappen in de vorm van nieuwe geneesmiddelen te maken.

Beide activiteiten hebben hun eigen waarde en zijn niet vergelijkbaar omdat ze verschillende doelen dienen. De producten van de universiteit zijn publicaties en afgestudeerden, die van de industrie zijn geneesmiddelen en octrooien. Ze hebben elkaar nodig, en problemen ontstaan wanneer de een het primaatschap claimt in de aansturing. Tussen de twee gebieden is een synergetische relatie nodig en mogelijk.

Uit de eerder hierboven gegeven voorbeelden moge blijken dat er veel gebieden zijn, waar een synergetische samenwerking mogelijk is, die zowel wetenschappelijk interessante resultaten kan opleveren als resultaten die van nut kunnen zijn voor geneesmiddelenonderzoek.

## VII Tenslotte

Mijnheer de rector, geachte toehoorders,

In het voorgaande heb ik getracht uiteen te zetten, waarmee de hedendaagse farmacochemicus bezig is. Voor hem is het ontwerpen en het maken van een nieuw middel dat echt geneest als het ontwerpen en het bouwen van het Alhambra. Alleen heeft hij minder tijd. Ik heb toegelicht dat verwacht mag worden dat we erin zullen slagen om sneller nieuwe geneesmiddelen te maken, die tevens veiliger en effectiever zijn.

De farmacochemie als wetenschapsdiscipline bereidt zich voor op een sprong voorwaarts. Doorbraken dienen zich aan; sterke impulsen vanuit de theoretische chemie en de biologie worden verwacht. De raakvlakken met de belovende disciplines vervagen. De farmacochemie is vol beloften, als een land zonder grens.

Veel vragen zijn echter onbeantwoord gebleven. Zullen we er in slagen om op een rationele wijze stoffen te ontwerpen en te maken voor het oplossen van een biomedisch probleem? Zijn er niet teveel voorbeelden van geneesmiddelen die per toeval gevonden zijn? Zullen we er in slagen om een goede beschrijving te vinden voor de relatie tussen de structuur van een stof en zijn biomedische werking? Uit welke hoek zullen de inzichten en kennis worden aangereikt voor de zo nodige sprong voorwaarts? Of is dit wishful thinking en voeren onze ambities ons in dromenland?



Het is niet eenvoudig een droom te verwoorden, zeker niet als daarin grote doelen gesteld worden. Mijn droom is ingegeven door de ontroering en passie die ik voel niet alleen bij het zien van het Alhambra, maar ook voor mijn vak, de farmacochemie. Een passie om wetenschap te bedrijven en uit te leggen.

Deze passie is de basis voor mijn inzet in zowel het BMT, en met name voor de unit biomolecular targeting, als de capaciteitsgroep Farmacologie. Bovendien voelt het goed om na ruim dertig jaar weer terug te zijn in mijn geboortestad, in het land zonder grens.



Ik dank de leden van de Colleges van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven en van de Universiteit Maastricht voor het vertrouwen dat in mij is gesteld. Ik zal me binnen de randvoorwaarden van een deeltijdaanstelling inzetten voor mijn opdracht binnen zowel de faculteit Biomedische Technologie als de capaciteitsgroep Farmacologie.

Vervolgens wil ik hier noemen de hoogleraren Harry Struijker Boudier, Jos Smits, Bert Meijer en Jan Janssen. Ik beschouw het als een voorrecht om in jullie midden te kunnen vertoeven en heb de indruk dat onze ambities sporen.

Graag wil ik de leden van de directie van NV Organon bedanken voor de mogelijkheid om deze benoeming inhoud te geven. Driek en David, ik ben van plan om er voor te zorgen dat de combinatie van mijn werkzaamheden toegevoegde waarde hebben voor alle betrokkenen, de universiteit, het bedrijf en mijzelf.

Geneesmiddelenonderzoek is multidisciplinair teamwork. De resultaten waarover ik hier sprak zijn verkregen binnen Organon en zijn het resultaat van dit teamwork. Ik wil mijn collega's van Research & Development van NV Organon bedanken voor hun collegialiteit en inzet. De tijd ontbreekt om iedereen met name te noemen en om volledig te zijn.

Student zijn is een voorrecht. Student zijn binnen het BMT is tevens een uitdaging omdat onderwijs en onderzoek er sterk multidisciplinair gericht zijn. Laten we samen werken aan onze dromen. De studenten en promovendi mogen van mij verwachten dat ik doordrongen ben van het besef dat de universiteit haar bestaansrecht ontleent aan hun aanwezigheid.

Graag wil ik afsluiten met het woord te richten tot hen die me het meest dierbaar zijn.

Rineke; luisterend met je hart, een baken in grenzeloosheid.

Ramon, Stefan, Coen en partners: jullie zijn ons alles, you never walk alone.

Het is aan mijn overleden ouders dat ik deze rede opdraag; moge hun aanwezigheid ook vandaag voelbaar zijn.

Rest mij nog u te bedanken, geliefde familie, vrienden, collegae en andere belangstellenden voor uw aanwezigheid en uw aandacht.

Ik heb gezegd.

## Voetnoten

### 1

Een beslisboom stelt de medicinal chemist in staat om bij het ontwerp van nieuwe verbindingen optimaal gebruik te maken van de experimenteel bepaalde relatie tussen structuur en activiteit. Voor het genereren van een beslisboom wordt gebruik gemaakt van een set verbindingen of initiële bibliotheek, waarvan de biologische activiteit reeds bekend is. Van deze initiële bibliotheek wordt in silico een aantal vooraf gekozen moleculaire parameters bepaald, zoals bijvoorbeeld logP, polair oppervlak en molgewicht. De waarde van deze parameters wordt uitgerekend voor ieder variatiepunt in de structuur. Middels een computerprogramma wordt een relatie gelegd tussen de voor de SAR meest essentiële moleculaire parameters en de biologische activiteit. Als deze activiteit boven een vooraf te kiezen grenswaarde ligt, worden de verbindingen als actief beschouwd. Vervolgens wordt een beslisboom afgeleid, waarbij de bekende verbindingen worden geclassificeerd in een actief en een inactief cluster. Dit proces wordt trainen genoemd. Op ieder vertakkingspunt in de beslisboom is de waarde van één van de moleculaire parameters bepalend voor het te volgen traject. Afhankelijk van dit traject kan ook een onbekende verbinding worden geclassificeerd als actief of inactief. De essentie is dat een multidimensionale relatie tussen structuur en activiteit gecondenseerd wordt tot een tweedimensionale relatie, de beslisboom.

### 2

Bovendien is dit resultaat gebaseerd op drie relatief simpele moleculaire parameters (logP, polair oppervlak en molgewicht) voor zeven variatiepunten in de basisstructuur. Met behulp van de experimenteel bepaalde activiteit van deze verbindingen kon de beslisboom vervolgens verder worden verfijnd.

Een beslisboom kan in principe gegenereerd worden voor iedere relevante farmacologische parameter, zoals potentie, binding, biobeschikbaarheid of toxiciteit. De kwaliteit van de beslisboom hangt af van de gekozen moleculaire parameters en de grootte en diversiteit van de trainingsset.



## De benoeming

De heer H.C.J. Ottenheijm is werkzaam bij NV Organon (Akzo Nobel) als hoofd van de afdeling Medicinal Chemistry/Research and Development.

Per 1 januari 2001 werd hij benoemd tot deeltijdhoogleraar aan de Technische Universiteit Eindhoven (TUE) bij de Faculteit Biomedische Technologie (BMT) en tevens tot honorair hoogleraar aan de Universiteit Maastricht bij de Faculteit der Geneeskunde, capaciteitsgroep Farmacologie en Toxicologie; de functie is die van hoogleraar Farmacochemie.

De Faculteit Biomedische Technologie is een samenwerkingsverband van de Technische Universiteit Eindhoven en de Universiteit Maastricht. De faculteit is samengesteld uit een aantal groepen, waarvan Biomolecular Targeting er een is.

In deze BMT-groep participeren afdelingen uit Maastricht (vanwege CARIM: Biochemie, Pathologie, Farmacologie en Toxicologie), uit Eindhoven (groep Macromoleculaire en Organische Chemie) en uit Nijmegen (capaciteitsgroep Organische Chemie).

**TU/e** technische  
universiteit  
eindhoven



**Universiteit Maastricht**